Aus dem Institut für allgemeine Pathologie
und pathologische Anatomie in Rostock

Versuch einer Theorie

der

Phosphor-Intoxikation

INAUGURAL-DISSERTATION

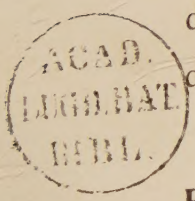
zur

Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität in Rostock

vorgelegt von

RUDOLF TISCHNER

approbiertem Arzt



Rostock 1904

Universitätsbuchdruckerei von Adlers Erben, G. m. b. H.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Rostock

Referent: Privatdozent Dr. **Ricker**

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552724_0033

„Durch zahlreiche Beobachtungen und vortreffliche Untersuchungen an Menschen und Tieren hat man ausser dem Krankheitsverlauf im allgemeinen eine Reihe von Veränderungen kennen gelernt, welchen einzelne Organe, als Leber, Nieren, Herzmuskel, sowie der Gesamtstoffwechsel unter dem Einfluss des Phosphors in der Regel unterliegen. Indes wurde damit für das Verständnis der Phosphorwirkung insofern nicht viel gewonnen, als die Frage ganz unbeantwortet blieb, wovon diese Veränderungen abhängen, ob sie zu einander in einer genetischen Beziehung stehen, und was eigentlich zuletzt den Tod herbeiführt".

Mit diesen und ähnlichen Worten leitet Hans Meyer[1]) seine Untersuchungen „über die Wirkung des Phosphors auf den tierischen Organismus" ein. Der Autor fasst das Ergebnis seiner eigenen Untersuchung am Kaninchen dahin zusammen, dass durch die Wirkung des Phosphors der mittlere Blutdruck langsam aber stetig herabgesetzt wird, bis er endlich infolge des eingetretenen Herzstillstandes zur Abszisse sinkt. „Die Gefässe sind dabei nicht, wie es bei Arsenik und Antimon (— nach Böhm und Unterberger, im 2. Band desselben Archivs —) der Fall ist, beteiligt,

[1]) Archiv für experimentelle Pathologie, 14. Band, 1881.

da die Reizung des Gefässnervensystems durch Erstickung in ihrer Wirkung ungeschwächt bleibt und erst unmittelbar vor der vollständigen Herzlähmung versagt".

Wenn wir somit aus dem Tierversuch und übereinstimmenden Erfahrungen am Menschen den Phosphor als Herzgift, und zwar, wiederum nach Hans Meyer, als Herznervengift kennen gelernt haben, so ist damit gleichzeitig, wie auch Hans Meyer andeutet, ein erster Einblick in die Stoffwechsel-Anomalien gewonnen, die bei der Phosphor-Intoxikation auftreten. Denn wenn, wogegen kaum ein Einwand erhoben werden kann, der Stoffwechsel als eine Beziehung zwischen Blut und Gewebe aufgefasst wird, so ist mit jener Beeinträchtigung des Herznervensystems und der gesamten Zirkulation eine weniger enge Berührung zwischen Blut und Gewebe gesetzt, und davon kann, soviel auch noch zu untersuchen übrig bleibt, die Vermehrung des Eiweisszerfalles und die Herabsetzung der oxydativen Prozesse wenigstens im Prinzip abgeleitet werden.

Es ist bekannt, dass ausser den genannten Abweichungen anatomische Veränderungen in einigen Organen nach Phosphorvergiftung gefunden werden. Sie sind bisher allgemein als direkte Phosphorwirkung aufgefasst worden: so wie der Phosphor auf das Nervensystem des Herzens wirkt, so wirkt er angeblich auch auf die Leberzellen und ruft z. B. fettige Degeneration in ihnen hervor.

Auch die bereits älteren, neuerdings bestätigten und erweiterten Erfahrungen, nach denen das Fett nicht aus dem Eiweiss der Zelle, sondern aus dem Blute stammt, haben an dieser Auffassung nichts geändert. So findet man meistens die Angabe, dass die vom Phosphor geschädigte Leberzelle das ihr aus dem Blute zugeführte Fett nicht mehr verarbeiten kann

und daher in sich aufspeichert, d. h. es ist der Nachdruck ganz auf die Beziehung zwischen Phosphor und der Zelle gelegt.

Die im folgenden mitgeteilten, unter Leitung von G. Ricker angestellten Untersuchungen haben uns zu dem Resultat geführt, dass der Phosphor nicht an dem Lebergewebe angreift, sondern dass dessen (und der anderen Organe) Veränderungen auf einem abnormen Typus der Zirkulation beruhen. Da, wie sich nachweisen lässt, dieser nicht vom Herzen abhängig ist, sondern auf einer Beeinflussung der peripheren Gefässnervenganglien oder -fasern durch den Phosphor beruht, so ist also auch auf diesem Gebiete der Phosphor als Nervengift anzusehen.

Nachdem wir so im voraus mitgeteilt haben, in welcher Richtung sich unsere Untersuchungen bewegen, geben wir die an unseren Versuchstieren erhobenen Befunde wieder.

Vorbemerkungen.

Die Vergiftung mit Phosphor geschah mittelst subkutaner Injektion von in Olivenöl gelöstem Phosphor:

Phosphori	0,04
Ol. Olivarum	10,0.

Die Injektion wurde unter die Rückenhaut gemacht, meist eine halbe Spritze von $^1/_2$ ccm, die also 2 mg Phosphor enthielt. Bei den früh getöteten oder gestorbenen Tieren betrug die Dosis oft mehr. Es ist zu berücksichtigen, dass hiermit die Tiere eine geringe Menge Fett zugeführt bekamen, auf die vielleicht ein geringer Bruchteil des Fettes in der Leber zurückzuführen ist, das wir vermehrt gefunden haben.

Bei einer Reihe von Tieren sind zum Zweck der Gewinnung von Vergleichsobjekten kleine keilförmige Stückchen Leber aus dem vorderen Leberrand vermittels Laparotomie entnommen worden. Die Operation ist immer ohne Infektion verlaufen. Um auch im mikroskopischen Präparat so gut wie möglich den Blutgehalt beurteilen zu können, wurde bei einer Anzahl von Tieren

ein Lappen, meist der linke hintere, wenn das Organ noch intakt und in Verbindung mit dem übrigen Tier war, abgebunden und in diesem Zustand fixiert.

An makroskopischen Veränderungen war zu bemerken eine Hyperämie der Leber, die besonders stark war bei den innerhalb der ersten 10 Tage gestorbenen oder getöteten Tieren. Bei diesen Tieren war auch teilweise eine lobuläre Zeichnung vorhanden, indem die Peripherie gelblich und das Zentrum rot war. Bei einigen älteren Tieren von 20 Tagen und mehr fanden sich kleinste gelbe Flecken, die bei der mikroskopischen Beschreibung ausführlicher besprochen werden. Bei 2 Tieren von 51 und 94 Tagen war die Leber etwas fest und zeigte auf der Oberfläche feine Furchen, die Lobulus-grosse, eben merklich prominente Bezirke begrenzten.

Von jedem Tiere wurden mehrere Stellen der Leber nach Fixierung in 10prozentigem Formol mit Hämalaun und van Giesonscher Lösung gefärbt. Von der Mehrzahl der Tiere wurden die Granula nach Altmann gefärbt und bei allen Fett durch Osmiumsäure in verschiedenen Lösungen nachgewiesen. Bei einer Reihe von Tieren wurden ausserdem noch Herz, Niere, Duodenum und andere Darmteile besonders auf Fett untersucht.

Befunde.

I. Gruppe: akute Intoxikation.

Sämtliche innerhalb 24 Stunden nach der Vergiftung gewonnenen Objekte stammen von durch Äther getöteten Tieren.

No. 1. Einem Tier wurde durch Probelaparotomie ein Stück Leber entfernt und unmittelbar danach 3 ccm Phosphoröl zu je 4 mg Phosphor injiziert, eine sehr grosse Dosis, die nach unserer Erfahrung in 2—3 Tagen den Tod des Tieres herbeigeführt hätte. Nach $^1/_2$ Stunde wurde das Tier getötet.

Ein Vergleich zwischen den Schnitten des normalen Stückes und der Leber nach der Phosphorvergiftung ergibt eine nicht sehr deutliche Zunahme der roten Blutkörperchen und eine deutliche Vermehrung der weissen, die unregelmässig in den Lobuluskapillaren verteilt sind und das gewöhnliche Aussehen mehrkerniger Leukocyten haben.

No. 2. Nach 2 Stunden und bei gleicher Dosis ergibt derselbe Vergleich zwischen normaler Leber und der nach der Vergiftung untersuchten eine ausgesprochene allgemeine Hyperämie des Organs, sämtliche Kapillaren im Lobulus klaffen und sind gefüllt. Die Leukocyten in ihnen sind stärker vermehrt als nach

$^1/_2$ Stunde. Sie liegen zumeist in Reihen zu ungefähr 6 hintereinander; als neue Eigentümlichkeit ist eine Vergrösserung einer Anzahl derselben hervorzuheben in bezug auf Kern und Zelleib, beide sind dabei licht geworden. Bindegewebe und Fettgehalt der Leber sind unverändert.

No. 3. Nach $4^1/_2$ Stunden und derselben Dosis (12 mg) sind die Hyperämie und die Leukocytenvermehrung stärker ausgebildet. Die Leukocyten liegen oft deutlich in Gruppen. An den Leberzellen macht sich eine leichte Vakuolisierung und Vergrösserung des Protoplasmas, sowie Vergrösserung und lichte Beschaffenheit der Kerne bemerkbar. Diese Veränderungen sind durch Vergleich mit dem Probeschnitt festgestellt; dabei findet sich auch eine beträchtliche Vermehrung des Fettes: die Tropfen liegen im Probeschnitt vorwiegend in einer Anzahl Sternzellen und in vereinzelten Leberzellen, nach der Vergiftung sind sie in den meisten Stern- und Leberzellen und zwar in vermehrter Grösse bis zu Kerngrösse anzutreffen.

No. 4. Nach 7 Stunden und etwas kleinerer, 8 mg betragender Dosis besteht die Hyperämie ebenfalls. Die Leukocyten sind ebenfalls vermehrt im Lobulus und auch in den Pfortaderästchen. Ein Teil von ihnen ist vergrössert. Desgleichen besteht eine Vergrösserung und Aufhellung der Leberzellen in bezug auf Kern und Zelleib. Fett ist in stärkerem Grade vermehrt als nach $4^1/_2$ Stunden.

No. 5. Nach 12 Stunden und bei gleicher Dosis wie beim vorigen Tiere sind die Veränderungen geringer, insofern als an der Struktur der Leberzellen nichts auffällt, ausser dass einige Leberzellkerne stark vergrössert und aufgehellt sind.

Der Fettgehalt ist laut Vergleich mit Probeschnitt stark vermehrt: im Probeschnitt ist der Fettgehalt auf eine Anzahl Leberzellen in der peripherischen Hälfte des Lobulus beschränkt, nach der Vergiftung ist er allgemein und in sämtlichen Leberzellen in vermehrter Tropfenzahl nachzuweisen.

No. 6. Nach 24 Stunden hat dieselbe Dosis folgende Veränderungen hervorgerufen.

Hyperämie und Leukocytose sind sehr stark. Die Leukocyten zum Teil vergrössert; auch in den Pfortaderästchen sind sie vermehrt, dagegen in der Zentralvene nicht. Die Leberzellen und ihre Kerne sind in stark gesteigertem Masse vergrössert und aufgehellt. Die Kerne sind meist kugelig, ihr Chromatinnetz ist sehr locker und dünn. Zwischen den stark vergrösserten Zellen der Peripherie sind einige verkleinerte und verdichtete Zellen mit

verkleinertem, dichten, zackigen Kern. Das Fett ist gleichfalls stark vermehrt, viele kleine Tropfen in den meisten Zellen.

No. 7. Ein Tier, das nach $1^1/_2$ Tagen starb und viermal Injektionen erhielt, im ganzen 19 mg, zeigt im wesentlichen dieselben Veränderungen.

Es besteht starke Hyperämie bei geringer Leukocytenvermehrung. Die Leberzellen enthalten sehr zahlreiche Vakuolen; indem dies regionär verstärkt auftritt, finden sich öfter mehrere benachbarte Zellen fast völlig in Vakuolen aufgelöst. Dabei sind ihre Kerne durch die Vakuolen eingebuchtet und zackig geworden. Andere Kerne sind in Chromatinkörnchen und Stäbchen zerfallen, die in einem Häufchen von der Grösse und Form eines Kernes zusammenliegen. Fett ist wenig vorhanden, eine Vermehrung ist fraglich.

No. 8. Ein Tier wurde nach einer einmalen Dosis von 8 mg nach 48 Stunden getötet.

Hyperämie und Leukocytenvermehrung; nur wenige Leukocyten sind vergrössert und ihre Kerne licht. Auch die grossen Gefässe enthalten sehr stark vermehrte Leukocyten bis zum gleichen Verhältnis mit den roten Blutkörperchen. Häufig finden sich Leukocyten in Leberzellen, und zwar liegen solche Zellen in Gruppen zusammen; das dichtere und braunrote Protoplasma der Leukocyten hebt sich scharf von dem der Leberzellen ab; oft finden sich mehrere in einer Leberzelle. Eine Anzahl von diesen Leukocyten zeigt starke Veränderungen, besonders Auflösung des Kerns in Chromatinkörnchen. Auch unzweifelhafte rote Blutkörperchen mit durch die Pikrinsäure kenntlich gemachtem Hämoglobin werden in Leberzellen angetroffen.

Die grosse Mehrzahl der Leberzellen ist vergrössert, auch in bezug auf die Kerne. Zelleib und Kern sind sehr licht, doch ist das Chromatinnetz der Kerne meist noch zu sehen. Vakuolisierung der Zellen ist sehr ausgedehnt vorhanden, eine Gruppe von Zellen ist manchmal unter stärkster Vakuolisierung verschmolzen. Dabei sind ihre Kerne kaum oder gar nicht mehr zu erkennen. Andere Kerne der Leberzellen sind stark deformiert zu Hantel- und Kolbenformen, die Mehrzahl ist rund.

Zwischen den stark vergrösserten, vakuolisierten Zellen liegen verkleinerte, verdichtete, zum Teil nahezu homogene, die die Lücken zwischen den vergrösserten ausfüllen, sie finden sich vorwiegend in der Peripherie des Lobulus.

Granulafärbung zeigt, dass die Granula in den vakuolisierten Zellen zwischen den Vakuolen in Reihen und Häufchen liegen.

Im Gegensatz dazu liegen sie in den dichten Zellen so, dass man sie nur schwer oder gar nicht von einander trennen kann. Wenige Zellen zwischen solchen mit gefärbten Granula sind ungefärbt geblieben.

Das Fett ist sehr stark vermehrt, 10—15 Tropfen in einer Ebene einer Zelle. Die Tropfen erreichen die Grösse eines Kerns. Die Umgebung der peripherischen Gefässe enthält die zahlreichsten und grössten Tropfen.

No. 9. Bei einem Tiere, das in der Nacht vom 3. zum 4. Tage gestorben ist, also ungefähr $2^1/_2$ Tage gelebt hat und in 5 Dosen im ganzen 16 mg erhalten hatte, sind Hyperämie und vermehrte Leukocyten wie sonst vorhanden. Die Leukocyten bevorzugen die Kapillaren in der Umgebung der peripherischen Gefässe, bilden Häufchen und sind nicht vergrössert. In den Leberzellen sind Leukocyten nicht sicher nachzuweisen. Die Leberzellen sind in der Umgebung der peripherischen Gefässe vergrössert, licht und in geringem Grade vakuolisiert; um die Zentralvene sind sie klein und dicht. Die Kerne sind in der hellen Zone gross und licht, wenige sind eingeschnürt, andere Zellen enthalten 4—5 Kerne, die kleiner als ein gewöhnlicher Kern sind, aber sonst keine Abweichungen zeigen. Andere Kerne sind eingeschnürt, wieder andere in Fragmente, bis zu Chromatinkörnchen zerlegt. Zwischen den hellen Zellen liegen spärlich isolierte, dichte, mit kleinem zackigen Kern.

Fettgehalt allgemein vermehrt, in der Umgebung der Zentralvene ist weit mehr Fett als an der Peripherie, die Tropfen sind dort sowohl grösser als auch zahlreicher.

No. 10. Bei einem Tier, bei dem zu Anfang eine Probelaparotomie gemacht worden war und das ungefähr nach $2^1/_2$ Tagen starb, nachdem es zweimal in den 2 Tagen 4 mg Phosphor bekommen hatte, findet sich stärkste Hyperämie und Leukocytenvermehrung, auch in den grösseren Gefässen. Fast alle Leukocyten sind vergrössert, ihre Kerne licht, viele Kerne sind in Chromatinkörnchen zerfallen. In den Kapillaren liegen verschmolzene Leukocyten als Riesenzellen. Auch in den Leberzellen sind Leukocyten häufig, viele Kerne von diesen sind zerfallen. Die Leberzellen und ihre Kerne sind stark vergrössert und aufgehellt bis zu den stärksten Graden, sodass solche Leberzellen miteinander verschmolzen sind, und die Kerne kein Chromatinnetz, sondern nur einen Chromatinrandkontur besitzen; wo diese Veränderungen am stärksten sind, liegen rote Blut-

körperchen frei und sind die Kapillaren nicht nachzuweisen. Dichte Leberzellen zwischen den vergrösserten hellen fehlen.

Die Granula liegen locker, in einigen Zellen fehlen sie, namentlich in den stark vergrösserten. Das Bindegewebe ist sehr locker und enthält kleine runde Zellen, auch in dem Gallengangsepithel und Gallengangslumen. In einigen grossen und mittleren Gallengängen finden sich im Epithel viel Mitosen.

Das Fett ist stark vermehrt in grossen Tropfen, bis zur halben Grösse eines Kernes.

No. 11. Ein Tier, das 21 mg Phosphor in 3 Dosen bekam und nach 3 Tagen getötet wurde, weist ausserordentlich starke Hyperämie der Leber auf, desgleichen sehr starke Leukocytenvermehrung, sie betrifft die Pfortaderäste und die Kapillaren. In den Pfortaderästchen sind fast zu gleichen Teilen weisse und rote Blutkörperchen vorhanden; in den Kapillaren liegen die Leukocyten einzeln und in Reihen, selten sind Leukocyten zu Riesenzellen verschmolzen. Die Leukocyten zum Teil vergrössert, zum Teil verkleinert, ihre Kerne zum Teil in Chromatinkörnchen zerfallen. In den Leberzellen sind sie nur sehr vereinzelt zu finden, ihre Kerne sind auch dann stark zerfallen, doch sind die eingeschlossenen Zellen am scharf abgegrenzten Protoplasma kenntlich. Auch rote Blutkörperchen finden sich zuweilen in Leberzellen

Die Leberzellen besonders in der Umgebung der peripherischen Gefässe sehr stark, bis aufs doppelte vergrössert, ausserordentlich licht, doch sind Vakuolen und Verschmelzung vakuolisierter Zellen selten. Auch die Kerne sind stark vergrössert und licht, sodass meist kein Chromatinnetz zu sehen ist. Sehr viele Kerne sind zackig und geschrumpft, wenige in Chromatinkörnchen zerfallen. Zuweilen sind zerfallene Leberzellkerne und Leukocytenkerne in Leberzellen nicht scharf zu trennen. Vereinzelte Zellen mit dicht liegenden Granula liegen zwischen den grossen Zellen mit lockeren Granula. Das Bindegewebe ist sehr locker. Das Fett ist leicht vermehrt.

No. 12. Bei einem Tiere, das nach 3 Tagen durch Nackenschlag in agone getötet wurde, und das in 3 Dosen zusammen 11 mg bekommen hatte, findet sich ebenfalls starke Hyperämie mit beträchtlicher Leukocytenvermehrung. Teils bilden die Leukocyten Reihen, teils liegen sie gehäuft; sie kommen auch in Leberzellen vor. Die Leukocyten bevorzugen die Kapillaren in der Umgebung der peripherischen Gefässe und finden sich nie an der Zentralvene, zum Teil sind sie vergrössert. Rote Blut-

körperchen kommen in Leberzellen vor, zum Teil unversehrt, zum Teil vergrössert; auch homogene runde Körper, ähnlich wie rote Blutkörperchen gefärbt, finden sich in Leberzellen.

In der Umgebung der peripherischen Gefässe sind die Leberzellen stark vergrössert, wie die Messung ergibt, aufs doppelte. In den in Formol fixierten, besser aber in den in Altmannscher Flüssigkeit fixierten Präparaten werden zahlreiche Vakuolen sichtbar, die die Vergrösserung bewirken. Dagegen sind in der Gegend der Zentralvenen die Zellen nicht vergrössert und dicht. Die Kerngrösse ist der Zellgrösse proportional, in den grossen Zellen sind also die Kerne aufs doppelte vergrössert; Chromatin ist nur in der Form eines Randkonturs vorhanden, der auch unterbrochen sein kann, sodass an seiner Stelle stäbchen- und kugelförmige Chromatintrümmer aneinander gereiht sind. Meist sind die vergrösserten Kerne rund; eingebuchtete und zackige sind selten. Da auch Leukocytenkerne im Innern der Leberzellen ähnliche Veränderungen aufweisen, wie die Leberzellkerne in Gestalt von Chromatinkörnchen, so sind die Leukocytenkerne nicht immer deutlich von Leberzellkernen zu unterscheiden.

An den stärkst veränderten Stellen sind stark vergrösserte und stark aufgehellte Zellen verschmolzen, die Kerne können an diesen Stellen ganz fehlen, desgleichen fehlen die Kapillaren, sodass nur eine lichte, ungefärbte Stelle zu sehen ist, die an Grösse einigen Leberzellen entspricht, und in der rote Blutkörperchen frei liegen.

Das Fett ist stark vermehrt in allen Zellen, in der Umgebung der Zentralvene findet sich mehr als in der Peripherie.

No. 13. Bei einem Tiere, das nach $4^1/_2$ Tagen in der Agonie getötet wurde, und 8 mg Phosphor in 2 Dosen bekommen hatte, wurde einen Tag vor dem Tode eine Probelaparotomie gemacht und dieselben Befunde in geringerem Masse angetroffen, wie nach der Tötung.

Es finden sich dieselben Veränderungen wie beim vorigen Tier: Starke Vergrösserung und Aufhellung des Zelleibes und des Kernes und Leukocytenvermehrung in den Kapillaren; doch sind die Veränderungen im ganzen Lobulus vorhanden. Auch hier fallen Leberzellgruppen auf, die unter stärkster Vakuolisierung verschmolzen sind. An solchen Stellen liegen besonders zahlreiche weisse und rote Blutkörperchen frei; nach Massgabe der Nachbarschaft haben diese Zellen teils in den Kapillaren, teils in den Leberzellen gelegen. Ebenfalls in Beziehung zu

diesen Stellen stehen Zellen ohne Granulafärbung oder solche mit verminderter Zahl von Granula.

In Stern- und Leberzellen hat im Laufe des letzten Lebenstages das Fett zugenommen. Am Bindegewebe ist eine leichte Auflockerung zu bemerken. Die Sternzellen sind gross und springen stark vor. Vereinzelte Leberzellen am Bindegewebe haben vergrösserte Kerne mit Chromatinnetz.

No. 14. Bei einem Tier, das 6 Tage nach der ersten Injektion starb, im ganzen 12 mg Phosphor in 3 Dosen bekommen hat, und dem zu Anfang ein Stückchen Leber excidiert war, sind die Veränderungen ähnlich wie beim vorvorigen Tier (No. 12).

Sehr starke Hyperämie, sehr starke allgemeine Leukocytenvermehrung; ein Teil der Leukocyten in den Kapillaren ist zerfallen. Leberzellen sind unter stärkster Vakuolisierung und Vergrösserung verschmolzen. Die Kerne sind zerfallen in Chromatinfragmente, die teils die Kernform noch bewahrt haben, teils im Protoplasma zerstreut sind. Zum Unterschied gegen das zum Vergleich herangezogene Tier ist das Bindegewebe stark aufgelockert und mit Lymphocyten durchsetzt.

Im Vergleich mit dem durch Probelaparatomie gewonnenen Stück lässt sich eine Vermehrung des Fettgehalts in Stern- und Leberzellen feststellen.

No. 15. Bei einem getöteten Tiere, das nach einer Probelaparotomie am ersten Tage in 6 Tagen und 7 Dosen 21 mg Phosphor, also doppelt so viel wie das vorige, bekommen hatte, finden sich dieselben Veränderungen, wie beim vorigen, namentlich besteht Übereinstimmung in bezug auf Leberzellen und Kernzerfall; öfter finden sich Vakuolen, die den Kern zwischen sich nehmen und deformieren bis zur Sternform. Zwischen den auf das doppelte vergrösserten hellen Zellen liegen selten deformierte kleine dichte Zellen; beide Zellarten unterscheiden sich durch die Granulaanordnung, die dort Reihen zwischen den Vakuolen bilden, hier dicht liegen bis nahe zur Verschmelzung. Vereinzelt finden sich Riesenkerne ohne deutliche Lokalisation in bezug auf den Lobulus. Bindegewebe, im Vergleich mit dem exzidierten Stück, aufgelockert, verbreitert und mit Lymphocyten durchsetzt.

Fett vorwiegend in der Umgebung der peripherischen Gefässe vermehrt, die Umgebung der zentralen Gefässe oft fast völlig frei. Die Grösse der Tropfen erreicht die halbe Grösse eines Kerns. Die dichten Zellen enthalten mehr Fett als die vergrösserten, vakuolisierten.

No. 16. Ein Tier, das nach 9 Tagen in agone getötet wurde und im ganzen 8 mg Phosphor in 4 Dosen bekommen hatte, und bei dem nach der ersten Injektion eine Probelaparotomie gemacht worden war, zeigte von den vorhergehenden keine wesentlichen Abweichungen.

An den in den Kapillaren vermehrten Leukocyten fällt auf, dass viele zerfallene Kerne haben, andere zu Riesenzellen in den Kapillaren verschmolzen sind. Die Kerne der Leukocyten sind dicht. Auch in Leberzellen sind Leukocyten zahlreich und stets stark zerfallen, Klumpen von Protoplasma von der ungefähren Grösse von Leukocyten sind ihre letzten Reste. Die Leberzellen haben immer vergrösserte und lichte Kerne ohne Chromatinnetz bis zur Auflösung des Chromatins in Häufchen und in zerstreut im Protoplasma liegenden Körnchen. Die Granula liegen in den dichteren Zellen gleichmässig eng, Zwischenstufen von abnorm lockerer Lage führen über zu den vakuolisierten Zellen, deren Granula auf die Zwischenräume zwischen den Vakuolen beschränkt sind.

Das Bindegewebe ist zum Teil aufgelockert. Das Fett ist im Vergleich zum Probelaparotomie-Stück vermehrt, namentlich in den Leberzellen, die sämtlich Fett enthalten.

No. 17. Die am folgenden Tiere zu beschreibenden Veränderungen bilden eine Zwischenstufe zwischen den an unserer 1. Gruppe beobachteten, und denen einer 2. Gruppe. Das Tier erhielt 21 mg Phosphor in 7 Dosen. Am Anfang wurde eine Probelaparotomie gemacht, am 13. Tag wurde es getötet.

Hyperämie und Leukocytenvermehrung sind vorhanden. Die Leukocyten liegen in Reihen und Häufchen in den Kapillaren und bilden auch Riesenzellen, die sich mit den Kapillaren verzweigen können. Die Mehrzahl der im ganzen Lobulus gleichmässig verteilten, vermehrten Leukocyten sind sämtlich am Kern und Zelleib vergrössert, doch ist ein Chromatinnetz vorhanden. Die Leukocyten in den Kapillaren unterscheiden sich auf diese Weise stark von den in den grösseren Gefässen liegenden unveränderten.

Die Hauptabweichung gegen die früheren Tiere findet sich an den Leberzellen. Laut Vergleich mit dem Probelaparotomieschnitt sind sie sämtlich stark vergrössert, doch ist das Protoplasma nicht vakuolisiert und aufgehellt, sondern dicht und frei von Vakuolen. Auch das Granulapräparat ergibt eine Zunahme

der Granula, die dicht liegen. Es sind also mehr färbbare Elemente im Protoplasma aufgetreten. Die Kerne sind sämtlich rund, ebenfalls stark vergrössert und mit einem gut ausgebildeten, etwas lockerem Chromatinnetz versehen. Es finden sich viele Riesenkerne, d. h. mehrfach vergrösserte mit dichtem Chromatinnetz, zuweilen auch mehrere in einer Zelle. Selten sind geschrumpfte, zackige oder ganz in Körnchen zerfallene Kerne. Schliesslich sind Kugeln vereinzelt in Leberzellen anzutreffen, die wohl stark veränderten roten oder weissen Blutkörperchen entsprechen. Das Bindegewebe ist zellreicher als im Probeschnitt.

Das Fett ist im Vergleich zum Probeschnitt stark vermehrt, namentlich in zerstreut liegenden Zellen mit bis kerngrossen Tropfen.

II. Gruppe: chronische Intoxikation.

No. 18. Ein Tier erhielt 10 Dosen zu je 2 mg und ist nach 20 Tagen während einer in Äthernarkose vorgenommenen Probelaparotomie gestorben.

Die Leber ist hyperämisch; auch wo das Blut fehlt, sind die Kapillaren gleichmässig in allen Zonen des Lobulus erweitert; die Leberzellen erscheinen dadurch etwas schmal. Die Leukocyten sind in den Kapillaren sehr stark vermehrt. Sie bilden häufig Reihen, selten Riesenzellen; einige haben zerfallene Kerne, während die meisten lichte vergrösserte Kerne besitzen. Auch die peripherischen und zentralen Gefässe enthalten vermehrte Leukocyten. Das Protoplasma der Leberzellen ist dicht, es kommen Stellen vor, wo feinste Vakuolisierung besteht. Die Kerne sind vergrössert, rund, licht, aber mit deutlichem Chromatinnetz versehen, sehr selten sind dichte, zackige Kerne.

Es finden sich sehr zahlreiche kuglige, als gelbe Fleckchen am frischen Objekt sichtbar gewesene Bezirke, der Durchmesser der grössten ist fast ein Lobulusradius. Sie zeichnen sich alle durch Kernlosigkeit aus, die Leberstruktur ist in verschiedenem Grade verschwunden und zum Teil überhaupt nicht mehr zu erkennen, sodass in dem Bezirk fädige Massen liegen. Diese Bezirke sind mehr oder weniger reichlich von Leukocyten durchsetzt bis zur völligen Ausfüllung der Kapillaren. Diese Stellen bevorzugen die Peripherie der Lobuli.

Das Fett ist in Sternzellen vermehrt, auch in sämtlichen Leberzellen findet sich Fett, jedoch in geringer Menge. In Ermangelung eines Probeschnittes muss die Vermehrung des Fettes

in den Leberzellen als fraglich bezeichnet werden; desgleichen die des Bindegewebes; es ist sehr zellreich und locker.

No. 19. Das Tier ist am 20. Tage gestorben, nachdem es in 7 Dosen 14 mg Phosphor bekommen hatte und am 15. Tage eine Probelaparotomie gemacht war. Die Kapillaren klaffen, und wo der Inhalt sich gehalten hat, sind sie stark gefüllt, die Leukocyten sind vermehrt und vergrössert, namentlich ihre lichten Kerne. Die Leberzellkerne sind vergrössert, rund, etwas hell, doch mit wohl ausgebildetem Chromatinnetz versehen. Sehr häufig sind zwei eng benachbarte, zum Teil sich deckende Kerne vorhanden. An den Leberzellen macht sich eine Vergrösserung, die der der Kerne entsprechen würde, nicht bemerkbar, doch sind sie dicht und die Granula liegen sehr eng. Leukocyten und Leberzellen unterscheiden sich deutlich dadurch, dass die Granula in jenen feiner und schwächer gefärbt sind und lockerer liegen.

Das Bindegewebe ist leicht vermehrt, namentlich seine Fasern.

Das Fett ist in den Sternzellen im ganzen Lobulus vermehrt. In den Leberzellen nur vereinzelte wenige Tropfen.

In den letzten fünf Tagen des Lebens sind, wie der Vergleich lehrt, die Leberzellen aus einem etwas lockeren, zum Teil vakuolisierten Zustand in den dichteren übergegangen. Die Zahl der Leukocyten hat sich in dieser Zeit vermehrt und ihre Vergrösserung ist seitdem erst aufgetreten. Das Bindegewebe ist damals sehr locker gewesen und ärmer an Fasern.

No. 20. Ein Tier ist nach 20 Tagen getötet und hat in dieser Zeit 20 mg Phosphor in 10 Dosen bekommen.

Die Kapillaren klaffen stark, rote Blutkörperchen sind nicht mehr vorhanden, dagegen sind die überall gleichmässig vermehrten Leukocyten in den Kapillaren zurückgeblieben, die vergrössert und zum Teil zu Riesenzellen verschmolzen sind. In den Leberzellen nur Leukocyten mit in Chromatinkörnchen zerfallenen Kernen.

Die Leberzellen sind vergrössert, ihr Protoplasma hat eine mittlere Dichte. Einige kleine Gruppen von Leberzellen sind vakuolisiert. Die Granula sind dicht und lassen einen peripherischen Teil der Zelle frei. Zwischen den vergrösserten Zellen sind wenige mit dicht gelagerten Granula eingelagert, die dadurch fast homogen sind. In den vergrösserten Leberzellen sind die Kerne vermehrt, die meisten haben zwei, wenige bis sechs Kerne. Die Kerne haben ein deutliches Chromatinnetz, nur wenige sind lichter. Die Form ist rund, ein geringer Teil ist zackig, einige

wenige sind eingeschnürt. Vereinzelt kommen Riesenkerne und Mitosen in allen Stadien vor.

Das Bindegewebe ist stark und gleichmässig aufgelockert, an Zellen und Fasern vermehrt und mit Lymphocyten durchsetzt. Auch das intralobuläre Bindegewebe in der Nähe der peripherischen Gefässe hat verdickte Fasern. Desgleichen sind in der Wand der Zentralvene die Fasern vermehrt und verdickt. Die Sternzellen springen stärker in das Lumen der Kapillaren vor als normal.

In allen Zellen granulagrosse Fetttropfen, etwa 6—8 in der Schnittebene einer Zelle; auch die Sternzellen enthalten Fett.

No. 21. Bei einem Tiere, das 20 mg Phosphor erhielt, am 15. Tage laparotomiert und nach 30 Tagen getötet wurde, ist eine sehr starke, jedoch im Präparat fleckig erhaltene Hyperämie vorhanden, während sonst die Kapillaren leer weit klaffen. Die Leukocyten sind leicht vermehrt, teilweise vergrössert, vereinzelte mit Chromatinkörnchen statt Kernen. Zu den Leberzellen stehen die Kerne im richtigen Verhältnis, sie sind stark vergrössert, rund und enthalten die ihrer Grösse entsprechende Menge von Chromatin; viele Zellen sind zweikernig; sehr zahlreiche Mitosen. Das Protoplasma im nach van Gieson gefärbten Formolpräparat sieht licht aus bei ungleichmässiger Verteilung der Körnchen an dem Kern und der Peripherie. Im Granulapräparat sind die zahlreichen Granula gleichmässig verteilt. Vakuolen fehlen. Die Zellgrenzen sind auffallend deutlich.

Das Bindegewebe ist faserreich und im Vergleich mit dem nach 15 Tagen gewonnenen Präparat nicht vermehrt.

Leber- und Sternzellen enthalten sehr wenig Fett.

Nach 15 Tagen war die Zahl der Leukocyten grösser, viele nicht vergrössert und die Kerne vieler zerfallen. Die Leberzellen und ihre Kerne sind kleiner als nach 30 Tagen, nur vereinzelte Zellen sind so gross wie nach 30 Tagen. Eine Mitose lässt sich finden. In bezug auf Fett keine Abweichung.

No. 22. Bei einem Tiere, das nach 32 Tagen starb und nur 14 mg Phosphor in 7 Dosen bekommen hatte, ist das Leberbindegewebe deutlich vermehrt und enthält grosse runde Kerne. Die Kapillaren sind sehr weit, die Leberzellbalken schmal, die Kerne sind unverändert. In den Zellen finden sich öfter Vakuolen.

Es kommen zahlreiche rundliche Bezirke vor, die den gelben, in der makroskopischen Beschreibung erwähnten Stellen entsprechen. Sie haben einen Durchmesser von $^1/_2$ Lobulus-Radius und liegen vorwiegend in der mittleren und peripherischen Zone.

Die Kapillaren sind zum Teil ausgefüllt mit zerfallenen Leukocyten. Die Leberzellen sind kernlos oder enthalten Kernschatten. Teilweise ist die Leberzellstruktur erhalten, zum anderen Teil finden sich nur fädige Massen. Wo diese Stellen ans Bindegewebe angrenzen, sind in ihnen besonders zahlreiche Leukocyten vorhanden, die zum Teil ebenfalls zerfallen sind.

Wenig Fett in Leberzellen in feinen Tröpfchen. In den beschriebenen rundlichen Bezirken kein Fett, am Rande ist es nicht vermehrt. Viel Pigment in Leberzellen.

No. 23. Bei einem nach 34 Tagen gestorbenen Tiere, das 20 mg in 10 Dosen bekommen hatte und dem am 15. Tage ein Stückchen Leber durch Probelaparatomie entnommen war, sind die Leberzellen mit ihren Kernen vergrössert. Das Protoplasma ist dabei dicht und die Kerne haben ein Chromatinnetz. Auch Riesenkerne, viele Doppelkerne und Riesenkerne mit Einschnürung sind vorhanden. Diese Vergrösserung der Zellen und Kerne ist in der Umgebung der peripherischen Gefässe stärker als im Zentrum. Laut Vergleich mit Probeschnitt hat das Bindegewebe in den letzten 19 Tagen zugenommen.

Es finden sich einige wenige kernlose Stellen mit Kapillarausfüllung durch Leukocyten, die genau mit denen bei dem vorigen Tiere näher beschriebenen übereinstimmen.

Das Fett ist nicht vermehrt, es finden sich in den Leberzellen nur sehr wenig feine Tropfen.

No. 24. Ein Tier wurde am 36. Tage tot aufgefunden, nachdem es 36 mg Phosphor in 18 Dosen bekommen hatte und nachdem zwei Probelaparotomien am 1. und 14. Tage gemacht waren.

Nach 14 Tagen haben die Leberzellen an Grösse stark zugenommen, wobei Kern und Protoplasma in richtigem Verhältnis stehen; schätzungsweise verhält sich die Zellgrösse nach 14 Tagen zur normalen wie 8:5. Leukocytenvermehrung und Vermehrung des Bindegewebes ist nach 14 Tagen nicht festzustellen.

Nach 36 Tagen ist das peripherische Bindegewebe stark vermehrt an Fasern und Zellen. Die stark ausgedehnten Kapillaren sind gefüllt und enthalten stark vermehrte Leukocyten bis zu völliger Ausfüllung mit solchen, auch in den sehr erweiterten Pfortaderästchen sind die Leukocyten vermehrt. Die Leberzellbalken zwischen den erweiterten Kapillaren sind stark verschmälert, dagegegen sind die Kerne gross, oval und hell, bis zu Riesenkernen. Die bei Tier 22 näher beschriebenen Bezirke

ohne Kernfärbung, mit durch Leukocyten ausgefüllten Kapillaren finden sich hier gleichfalls sehr zahlreich.

Das Fett ist in den Sternzellen vielleicht etwas vermehrt, in den Leberzellen nicht.

No. 25. Ein nach 40 Tagen getötetes Tier, das 40 mgr in 20 Dosen bekommen hat, zeigt allgemein sehr stark erweiterte gefüllte Kapillaren, in denen die Leukocyten, zuweilen in Häufchen, vermehrt und zum Teil vergrössert sind. Die Leberzellbalken sind dicht und schmal, auch die Granula liegen sehr dicht, es besteht ein Missverhältnis zu den stark vergrösserten Kernen, die öfter infolge der Zellverschmälerung oval statt rund sind. Die Vergrösserung geht bis zu Riesenkernen. Das Chromatinnetz ist immer deutlich, selten sind stark aufgehellte Kerne, häufig sind grosse Kerne mit Einschnürung. Das Bindegewebe ist an den peripherischen Gefässen und den zentralen vermehrt, an jenen bedeutend mehr; häufig ist dort das Bindegewebe mit dem benachbarten peripherischen Gefässe verschmolzen. Die Vermehrung betrifft die spindeligen Zellen, die Fasern, denen die Zellen anliegen, und die Lymphocyten.

Das Fett ist nicht vermehrt, wahrscheinlich verringert, da er fast nur in einigen Sternzellen vorhanden ist, in einer geringeren Zahl als durchschnittlich in einer Kaninchenleber.

No. 26. Ein Tier wurde nach 49 Tagen getötet, nachdem es in 16 Dosen 32 mgr Phosphor erhalten hatte. Hyperämie ist nicht sehr deutlich, die Kapillaren sind von mittlerer Weite, die Leukocyten sind nicht vermehrt. Die Leberzellen sind sämtlich vergrössert, ihr Protoplasma ist fein granuliert und dicht. Die Kerne sind gleichfalls vergrössert, sie haben ein Chromatinnetz und einen Randkontur, es finden sich öfters mehrere — bis 6 — in einer Zelle. In den Leberzellen kommen viel Mitosen vor, eine auch in einer Sternzelle; diese sind vergrössert und springen weit vor. Das peripherische Bindegewebe ist locker mit Lymphocyten durchsetzt und anscheinend zum Teil leicht vermehrt.

Fett findet sich in geringer Menge und kleinen Tropfen in den Leberzellen der peripherischen Hälfte des Lobulus.

No. 27. Bei einem Tiere, das nach 51 Tagen und 48 mgr P. in 24 Dosen starb und am 20. Tage einer Probelaparotomie unterworfen worden war, ist am 20. Tage das Bindegewebe hyperplastisch und zum Teil sind die peripherischen Bindegewebszüge miteinander verschmolzen. Es finden sich eine Anzahl Doppelreihen von Epithelzellen im Bindegewebe, die mit den kleinsten Gallengängen Ähnlichkeit haben. Die

Leberzellen und ihre Kerne sind in richtigem Verhältnis zu einander vergrössert. Das Protoplasma der Zellen ist dicht, Vakuolen fehlen. Die Kerne sind rund, sehr viel Riesenkerne sind vorhanden, viele Zellen enthalten 3—4 Kerne. Die Sternzellen springen stark in die weiten Kapillaren vor.

Einen Monat später (am 51. Tage) ist das Bindegewebe stärker vermehrt, und auch die Doppelreihen von Epithelzellen in ihm. Die Kapillaren sind zentral stark erweitert, die Leberzellbalken sind dort verschmälert, das Protoplasma hat die normale Dichte, die Kerne sind kleiner als im Probeschnitt, namentlich am Bindegewebe finden sich Kerne mit Zerfall des Chromatins in stäbchen- und kugelförmige Körnchen.

Die bei Tier 22 näher beschriebenen Bezirke ohne Kernfärbung sind zahlreich vorhanden und stimmen ganz mit den dort beschriebenen überein. Das Fett ist nicht vermehrt.

No. 28. Bei einem Tier, das 58 mgr in 29 Dosen erhielt, nach 94 Tagen starb und bei dem am 8. Tag eine Probelaparatomie gemacht worden war, ist das peripherische Bindegewebe überall an Fasern und Zellen reichlich vermehrt und mit Lymphocyten durchsetzt, seine Grenze gegen den Lobulus ist scharf. Die Leberzellen, besonders in der Peripherie des Lobulus, sind vergrössert. Leberzellen und Kerne stehen im richtigen Verhältnis. Das Chromatinnetz ist sehr stark; in der Peripherie hier und dort Riesenkerne.

Sehr wenig Fett in einigen Zellen am Bindegewebe.

No. 29. Ein Tier erhielt 40 mgr P. in 20 Dosen; da es kränkelte, wurde zweimal längere Zeit mit den Injektionen ausgesetzt, einmal 9, das anderemal 2 Wochen. Es starb nach 140 Tagen; in den letzten 4 Wochen hatte es wieder Injektionen erhalten. Das Bindegewebe ist schwach vermehrt. Die Leberzellkerne sind vermehrt, auch liegen am Bindegewebe öfter Riesenkerne, im übrigen sind die Kerne von normaler Grösse und Dichtigkeit, desgleichen der Zelleib. Es findet sich nahe der Serosa an der Peripherie eines Läppchens ein Bezirk von $^1/_2$ Lobulusradiusgrösse von kugeliger Form und lichter Beschaffenheit: die Kapillaren nebst Kernen sind erhalten, die Leberzellen nicht. Die Leukocyten in den Kapillaren sind nicht merklich vermehrt.

Fett nur in geringem Grade in feinsten Tröpfchen in den Leberzellen.

Die Untersuchung von Niere und Herz ergab als einzige Veränderung Vermehrung des Fettgehalts.

In der Niere finden wir bei der ersten Gruppe, in der von den darauf untersuchten Tieren zwei gestorben, die übrigen getötet sind, bei der Mehrzahl der Tiere eine zum Teil geringe, zum Teil starke Vermehrung des Fettgehalts und zwar in dem Grenzgebiet des Markes gegen die Rinde. Nur zweimal findet sich ein Fettgehalt der Rinde in Fleckenform. Am stärksten ist die Fettvermehrung bei einem Tiere, bei dem sich in der Leber unverhältnismässig wenig Veränderungen gefunden haben. (No. 67).

In der II. Gruppe ist die Niere ganz fettfrei.

Derselbe Gegensatz der Gruppen besteht bei dem Herzen. In der ersten Gruppe findet sich ein Gegensatz zwischen den getöteten und den zwei gestorbenen, indem die erstgenannten weniger Fett haben. Bei den zwei gestorbenen Tieren hat die Mehrzahl der Fasern Fett in dicken Tropfen, während sonst das Fett auf Gruppen von Fasern in feinen und feinsten Tropfen verteilt war. In bezug auf die Lokalisation in den Fasern war mehrmals die Umgebung des Kernes bevorzugt, in bezug auf die Faserbündel die Nähe des Bindegewebes. Bei der zweiten Gruppe, wo sämtliche Tiere mit einer Ausnahme getötet sind, fehlt das Fett vollständig.

Die Untersuchung von Magen, Duodenum, Dünn- und Dickdarm, die in einer Reihe von Fällen vorgenommen wurde, ergab keine Veränderungen, insbesondere auch keine Fettvermehrung.

Zusammenfassung.

Die Befunde an der Leber nach Phosphorvergiftung lassen sich dahin zusammenfassen, dass man in den ersten 10 Tagen, bei den Tieren unserer ersten Gruppe, Hyperämie mit Leukocytenvermehrung, Transsudation und Extravasation von Leukocyten in die Leberzellen, allgemeine Aufhellung der Leberzellen, Colliquation derselben und Fettvermehrung antrifft.

Als Folge vieler kleiner Dosen bei den Tieren der zweiten Gruppe in längerer Zeit finden wir Hyperämie geringeren Grades, Hyperplasie der Leber-

zellen und des Bindegewebes. Ferner eine besondere Form der Zellcoagulation, der keine Colliquation folgt. Das Fett ist in der Leber dieser Tiere vermindert.

Theoretischer Teil.

Als ersten und regelmässigen Befund erwähnen wir die allgemeine Hyperämie der Leber. Die Hyperämie ist, wie die Untersuchung der anderen Organe zeigt, auf die Leber beschränkt, sie ist gleichmässig, bevorzugt nicht die zentralen Teile, und kann aus diesen Gründen nicht durch Sinken der Herzkraft veranlasst sein.

Auf Grund der anatomischen Verhältnisse hängt die Blutmenge in der Leber von der Blutmenge des Pfortaderwurzelgebietes ab; zu diesem rechnen wir auch die Arteria hepatica, deren kleine Venen wir als „innere Pfortaderwurzeln" auffassen. Vermehrung des Blutes in der Leber wird also durch eine in unserem Falle jedenfalls nur leichte Erweiterung der Arterien des Pfortaderwurzelgebietes bewirkt. Sie gehören sämtlich zum Gebiet der Nn. splanchnici; der in die Zirkulation aufgenommene und hier irgendwie veränderte Phosphor ist also ein chemischer Reiz auf die genannten Nerven oder auf ihr Zentralorgan, das vermittelst Nerven- und Muskelfasern die Erweiterung der Gefässe bewirkt.

Aus allgemein physiologischen Regeln folgt, dass im allgemeinen mit einer Erweiterung der Gefässe eine Beschleunigung des Blutstroms verbunden ist auf Grund der Abnahme der Widerstände. Für die Leber kommen die besonderen Verhältnisse des Organs in Betracht, durch die sich die Leberzirkulation von der fast aller anderen Organe unterscheidet, ihr kapillärer Blutstrom, der ein solcher zweiter Ordnung ist, wird vor allem auch durch die ebenfalls unter dem Einfluss des Splanchnicus stehende starke Muskulatur der Pfortader und ihrer intrahepatischen Ästchen unterhalten.

Der Versuch lehrt, dass durch Splanchnicusdurchschneidung beim Kaninchen eine maximale Ausdehnung der Venen im Abdomen, auch der Pfortader, erfolgt, mit so starkem Sinken des Blutdrucks, dass man von „Verblutung in die Abdominalgefässe“ gesprochen hat. Ehe dieser Tod eintritt, passiert das Blut vermehrt und verlangsamt die Leber. Diesen Zustand der Zirkulation in in wenigen Tagen sich vollziehender Entwicklung sehen wir als charakteristisch für die akute Form der Phosphorvergiftung, als Folge chemischer Reizung des Splanchnicus, insbesondere seiner Pfortaderäste, durch Phosphorverbindungen an. Danach fliesst also das Blut vermehrt und verlangsamt durch die Leber.

Als unmittelbare Folge dieser Stromverlangsamung beobachtet man schon nach $^1/_2$ Stunde und dann konstant und zunehmend eine Vermehrung der Leukocyten in den Kapillaren, so wie dies regelmässig eine Folge der Stromverlangsamung in jedem Organ ist. In der Leber mit ihrem zweiten Kapillarnetz tritt dies besonders leicht ein. Es handelt sich um einkernige und vorwiegend mehrkernige Leukocyten; zuerst zerstreut, finden sie sich von der vierten Stunde ab in Gruppen, später bald gehäuft, bald zerstreut; die Peripherie des Lobulus ist mehrfach bevorzugt und eine geringe Beteiligung der Zentralvene ist fast durchweg vorhanden.

An ihnen beobachtet man nach frühestens zwei Stunden und später fast regelmässig eine Vergrösserung der Kerne und auch des Protoplasmas.

In Übereinstimmung mit älteren Untersuchungen hat neuerdings Hamburger[1]) ausführlich nachgewiesen,

[1]) Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre, I. Band, 1902, pag. 404.

dass der Durchmesser der Leukocyten unter Einfluss von CO_2 auf Grund einer Wasserbewegung durch Änderung des osmotischen Druckes bedeutend zunimmt. Auf eine solche Quellung führen wir auch in unserem Falle die Vergrösserung zurück. In gleichem Sinne ist wohl auch die schon nach zwei Stunden vorhandene und dann konstante Aufhellung und Vergrösserung der Leberzellen aufzufassen.

Ausser dieser allgemeinen Quellung kommt es von der 4. Stunde ab zu einer leichten Vakuolisierung des Protoplasmas der Leberzellen, die mit der Zeit zunimmt; in ihrer zunächst geringen Stärke ist sie wohl als eine Steigerung der Quellung aufzufassen, in den späteren Stadien aber auf Transsudation aus den überfüllten Kapillaren zurückzuführen.

Dass überhaupt Blutbestandteile aus den Kapillaren austreten, lehren mit Sicherheit die zuerst nach 2 Tagen in den Leberzellen beobachteten Leukocyten und roten Blutkörperchen, die Leukocyten finden sich dann bei den meisten Tieren. Da die Quellung nicht gleichmässig an allen Stellen erfolgt, finden sich zwischen den besonders stark vergrösserten Zellen verdichtete, deformierte Zellen, deren Gestalt wir als durch Druck der Nachbarzellen entstanden ansehen.

Der anfänglichen Quellung von Kern und Protoplasma folgt von 36 Stunden ab an einigen Kernen Einschnürung und später, nach $2^1/_2$ Tagen, eine Teilung der Kerne in vielen Leberzellen, während an dem Protoplasma keine weiteren als die bereits genannten Veränderungen, insbesondere keine Teilung auftritt. Es kommt auf diese Weise zur Bildung von 4—5 und mehr kleineren Kernen, die aber sonst wie normale Leberzellkerne aussehen; ihre Gesamtsumme übertrifft einen gewöhnlichen einzelnen Kern an Masse. Wenn also ohne Zweifel die Kernsubstanz zugenommen hat,

so können die vermehrt angelagerten Stoffe nur aus dem vermehrten Blut und der die Leberzellen durchtränkenden Blutflüssigkeit stammen; zu Anfang, wo die Kreislaufstörung noch gering ist, sind also darin die ersten Anfänge einer echten Hyperplasie nicht zu verkennen, die, wie unter vielen anderen normalen und abnormen Verhältnissen, als direkte Kernteilung erfolgt.

An diese direkte Kernteilung schliesst sich aber keine Zellteilung an, vielmehr sieht man mit dem Fortschritt der Verlangsamung des vermehrten Blutstroms an diesen neugebildeten und den alten Kernen Zerfallsveränderungen, die schon sehr früh beginnen. Schon nach $4^1/_2$ Stunden sieht man zackige Kerne, nach 24 Stunden treten geschrumpfte Kerne auf, und nach $2^1/_2$ Tagen und später finden sich in einer Anzahl Zellen Chromatinkörnchen, grobe, zerstreut liegende oder feine, die in ihrer Anordnung ungefähr die Form und Grösse des Kernes bewahren. Ähnliche Veränderungen finden sich an Leukocyten in den Kapillaren und an den in Leberzellen eingeschlossenen. Die Protoplasmaquellung und Vakuolisierung betrifft anfangs nur die Peripherie und später den ganzen Lobulus.

Von $2^1/_2$ Tagen an finden sich Stellen, wo die Leberzellen durch Vakuolen auf das Mehrfache vergrössert und miteinander verschmolzen sind, wobei die Kerne gleichfalls sehr licht und teilweise nicht mehr sichtbar sind; die Kapillaren sind nicht mehr als solche nachzuweisen, rote Blutkörperchen liegen frei in solchen Bezirken. Derartige Stellen sind teils wenig scharf begrenzt und zeigen dadurch besonders deutlich ihre Beziehung zu der Vakuolisierung auch des übrigen Lebergewebes. Wo die Veränderungen besonders stark sind, kommt mehr ein circumscripter Charakter zum Vorschein. Es handelt sich also um eine Form der Verflüssigungsnekrose.

Diese anatomischen Veränderungen an Zellen und Kernen bringen wir in Abhängigkeit von den vorher besprochenen Kreislaufsverhältnissen und ihrer Steigerung bis zu lokalem Stillstand. Wir haben den Blutgehalt in der Leber als erhöht und die Blutbewegung als verlangsamt nachgewiesen; die Beobachtung an zu verschiedener Zeit gewonnenen Probeschnitten und der Vergleich der zu verschiedenen Terminen getöteten Tiere lehrt die Steigerung dieser Merkmale. Ganze Kapillaren sind mit Leukocyten angefüllt, solche sind zu Riesenzellen verschmolzen, d. h. es sind ausgedehnte Bezirke der Kapillarbahn allmählich von der Zirkulation abgeschlossen worden. Wie die Existenz normalen Protoplasmas an eine regelrechte Zirkulation gebunden ist, so genügen unseres Erachtens ihre schweren Störungen, die der starken Vakuolisierung folgende Auflösung von Zellen herbeizuführen.

Zur Beurteilung des Fettes ist wieder vor allem der Vergleich des Probelaparotomieschnittes mit dem des toten Tieres von Wichtigkeit. Auf diese Weise kann schon nach $4^1/_2$ Stunden eine beträchtliche Fettvermehrung nachgewiesen werden. Sie ist in den folgenden Zeiten konstant und steigt unter geringen Schwankungen mit der Länge der Zeit an. Die Fettvermehrung betrifft gleichmässig die ganze Leber ohne Bevorzugung der nekrotischen Partien. Die Verteilung im Lobulus ist so, dass im allgemeinen die Peripherie bevorzugt ist, bei zwei gestorbenen Tieren findet sich eine verstärkte Anhäufung des Fettes um die Zentralvenen. Absolut betrachtet ist die Fettvermehrung in unseren Versuchen gering, sodass makroskopisch die Farbe des Fettes wenn überhaupt, dann nur undeutlich zu erkennen war.

Da die Zirkulation vermehrt und verlangsamt ist, da nachgewiesenermassen Blutflüssigkeit in Leberzellen

eintritt und ohne Zweifel sich fliessend in ihnen bewegt, so dürfen wir das Fett auf den Gehalt der Blutflüssigkeit an Fettkomponenten zurückführen, die in dem Protoplasma zu Fett zusammentreten.

In der zweiten Gruppe, die Tiere umfasst, die nach 20, 30, 50, 100 und 140 Tagen getötet oder gestorben sind, ist der gemeinsame Befund der einer Hyperplasie der Leber.

Das Bindegewebe ist in wechselndem Grade hyperplastisch; in den leichten Graden ist neben einer starken Auflockerung eine Vermehrung der Lymphocyten und eine geringe Zunahme an Fasern zu bemerken, in den stärkeren ist das Bindegewebe dichter, Zellen und Fasern sind vermehrt, auch die intralobulären Bindegewebsfasern sind mehrfach leicht verdickt. Am stärksten ist die Vermehrung am 51. Tage, wo die peripherischen Streifen vielfach zusammenhängen, sehr breit sind und vermehrte Epithelzelldoppelreihen enthalten, die sich von den kleinsten Gallengängen nicht wesentlich unterscheiden. Eine Vermehrung der Elastinfasern hat sich in keinem Falle gefunden.

Die Hyperplasie der Leberzellen ist nachzuweisen durch den Vergleich mit Probelaparotomiestückchen aus früheren Stadien, ferner durch den Nachweis von zahlreichen Mitosen in vier Fällen, während in allen Fällen die Kerne Einschnürungen und Vermehrung auf 5—6 zeigen. Die Vergrösserung der Leberzellen ist meist auch ohne Vergleichsobjekt ohne weiteres wahrnehmbar; die Kerne stehen in richtiger Proportion zum Zelleib, das Protoplasma ist sehr dicht, in den Granulapräparaten stehen die sehr zahlreichen Granula sehr eng beieinander. Die Kupfferschen Sternzellen sind vergrössert und springen stark in die weiten Kapillaren vor. Nahe am peripheren Bindegewebe ist die Ver-

grösserung der Leberzellen und Kerne am bedeutendsten, Riesenkerne kommen namentlich hier vor. Die Leukocyten sind bei den getöteten Tieren nicht oder in ganz geringem Grade vermehrt.

Das Fett der Leber ist bei allen Tieren der zweiten Gruppe nicht vermehrt, öfter ist weit weniger vorhanden, als in einer normalen Kaninchenleber.

Die gestorbenen Tiere weichen in folgenden Punkten von den vorigen ab. Es ist regelmässig Leukocytose vorhanden, oft starken und stärksten Grades, die bei mehreren Tieren mit Aufhellung und Vergrösserung der Leberzellen verbunden ist.

Mit Ausnahme von zwei Tieren, von denen eins am 20., das andere am 94. Tage gestorben ist, zeigen alle gestorbenen Tiere eine gemeinsame, in der ersten Gruppe nicht beobachtete Form der Nekrose. Die Bezirke sind kuglig, $^1/_3$—$^1/_2$ Lobulusradius im Durchmesser gross. Die Leukocyten sind in ihrem Bereich stärker als in der übrigen Leber vermehrt, bis zur völligen Ausfüllung der Kapillaren. Die Leberzellen und Leukocyten sind verkleinert und verdichtet, die Kerne der Leberzellen verschwunden, die der Leukocyten meist vorhanden oder in Chromatinkörnchen zerfallen. Die Bezirke liegen in der peripherischen oder mittleren Zone des Lobulus. Auch in diesen Nekrosebezirken ist kein Fett vorhanden, desgleichen nicht in der Umgebung.

Bei der Besprechung der ersten Gruppe haben wir die Wirkung des Phosphors auf das Gefässnervensystem zugrunde gelegt. In der zweiten Gruppe, wo die Dosen kleiner waren und ein längeres Leben zuliessen, haben wir eine schwächere Wirkung in demselben Sinne am gleichen Orte anzunehmen. Sie führt zu einer vergleichsweise geringeren Erweiterung der

Arterien des Pfortaderwurzelgebietes und der Pfortader unter Erhaltung des muskulären Tonus dieser Vene, so dass nicht Verlangsamung, sondern Beschleunigung des vermehrten Kapillarstromes der Leber die Folge ist. Das dadurch hervorgerufene Wachstum der Leber ist demgemäss ein typisches in bezug auf Bindegewebe und Leberzellen und zu vergleichen etwa mit dem Wachstum der Skeletmuskeln durch die die erhöhte Tätigkeit begleitende verstärkte Durchströmung mit Blut, oder mit der typischen Hyperplasie einer Niere nach Verlust der anderen, wo es sich, wie bei der Phosphorvergiftung, ebenfalls um chemische Reize auf die Gefässnerven des Organs handelt.

Bei den gestorbenen Tieren ist der Tod auf die Phosphorwirkung zurückzuführen, die am Nervensystem des Herzens angreift; auf eine vom Herzen her bedingte Erhöhung des Druckes des Venenblutes weisen in einigen Fällen die erweiterten Zentralvenen und anstossenden Kapillaren hin, zwischen denen die Leberzellen verschmälert sind. Da unserer Auffassung nach der Phosphor auch am Gefässnervensystem angreift, und die angewandten zahlreichen kleinen Dosen plötzlich zu dem tötlichen Ausgang geführt haben, so betrachten wir als weitere Ursache des Todes und der Veränderungen, insbesondere der Nekrose in der Leber, eine auf Grund der Summation der chemischen Reize erfolgte rasche Zunahme der Gefässerweiterung des Splanchnicusgebiets, deren Wirkung an Stärke der oben besprochenen Zirkulationsstörung der ersten Gruppe zu vergleichen ist, die aber bei der zweiten durch den Tod abgekürzt wird. So kommt es auch im Gebiet von kleinsten Pfortaderästchen, deren Tonus ganz verschwindet, durch die eingetretene Stromverlangsamung zur Leukocytenvermehrung und -thrombose. Wird daraus die Nekrose verständlich, so verhindert die Kürze

der Zeit die Quellung und Verflüssigung, die wir in der ersten Gruppe beobachtet haben.

Das Ausbleiben einer Fettvermehrung und die Verminderung des Fettes in der ganzen Leber steht mit der Auffassung der Strombeschleunigung in Einklang, die kurze Dauer des Bestandes der Stromverlangsamung und der Nekrose erklärt, dass mit der Quellung auch die Fettvermehrung ausbleibt, insbesondere im nekrotischen Gebiete.

Auf Grund eines Vergleiches der beiden Gruppen dürfen wir den Befund des in der Mitte zwischen den beiden Gruppen stehenden Tieres von 13 Tagen so auffassen, dass hier Befunde progressiver und regressiver Natur gleichzeitig vorhanden sind; die regressiven Veränderungen sind erst in der letzten Zeit des Lebens entstanden.

Der Autor, der sich als erster ausführlich mit den Veränderungen in der Leber nach zahlreichen kleinen Dosen von Phosphor beschäftigt hat, ist Wegner. Er beobachtete regelmässig eine Bindegewebsvermehrung in der Leber nach Schwund von Leberzellen mit Verkleinerung des Organs bei glatter, höckriger oder lappiger Oberfläche. Soweit ein Vergleich bei den ungenauen Angaben Wegners möglich ist, haben wir trotz ebenfalls monatelanger Anwendung des Phosphors geringere Bindegewebshyperplasie und ohne primären Schwund Hyperplasie der Leberzellen beobachtet. Wegner führt die Phosphorwirkung auf eine „Irritation" des Leberbindegewebes zurück, während wir die Einwirkung auf das Gefässnervensystem annehmen, das vermittelst Zirkulationsstörung die anatomischen Veränderungen hervorruft.

Mit Aufrecht, dessen Versuchsanordnung von der unserigen abweicht, stimmen wir dahin überein, dass

er bei den Tieren, die früh gestorben sind, Fett beobachtet hat, bei Tieren, die in längerer Zeit mehr Dosen bekommen haben, kein Fett. Da er bei seinen nach kleinen Dosen früh gestorbenen Tieren keine Nekrose gefunden hat, so schliesst er mit Recht, dass auch bei nach denselben, doch zahlreicheren Dosen später gestorbenen Tieren, bei denen das Bindegewebe zellig-hyperplastisch ist, keine Nekrose vorausgegangen ist. Auch bei unserer zweiten Gruppe ist eine Bindegewebshyperplasie ohne vorhergegangene Nekrose aufgetreten.

Da Aufrecht annimmt, dass der Phosphor auf die Zellen der Leber und das Bindegewebe gleichmässig stark, — wenn auch auf das Bindegewebe später — wirkt, so erklärt er sich gegen die Ansicht von Wegner, dass grosse und kleine Dosen einen wichtigen und prinzipiellen Unterschied machen. Nach unserer Auffassung besteht ein quantitativer, allerdings beträchtlicher Unterschied, der uns zur Aufstellung von zwei Gruppen veranlasst hat.

Aufrecht führt die anatomischen Veränderungen in der Leber auf eine Einwirkung des Phosphors auf eine Reihe chemischer Vorgänge in den Leberzellen zurück, die innerhalb des Protoplasmas der Leberzellen zur Bildung von albuminoiden Körnchen und Fetttröpchen führen. Wir sehen die Ursache der anatomischen Veränderungen in einer durch die Einwirkung auf das Gefässnervensystem veränderten Beziehung des Blutes zu dem Lebergewebe, und vermögen nur auf diesem Boden alle Befunde zu erklären.

Krönig, der an Hunden experimentierte, beobachtete eine hyaline Degeneration der Gefässe und der roten Blutkörperchen, während ein anderer Teil der roten Blutkörperchen aufgelöst wird. Hyaline Degeneration der roten Blutkörperchen ist wohl mit unsern vergrösserten roten Blutkörperchen identisch,

während wir hyaline Degeneration der Gefässe bei unsern Kaninchen nicht beobachtet haben. Die übrigen Veränderungen, die Krönig anführt, sind Degeneration und Nekrose des Parenchyms und Hyperplasie des Bindegewebes. Er nimmt an, dass das Primäre die Zellnekrose ist, und dass diese einen Reiz auf das peripherische Bindegewebe ausübe. Nach unserer oben dargelegten Auffassung gehen beide Veränderungen auf die gleiche Ursache in verschiedenem Grade ihrer Wirkung zurück. Krönig schreibt dieser Bindegewebsvermehrung den „Zweck einer Aúsfüllung verloren gegangenen Leberparenchyms“ zu und bezeichnet sie „als einen Vorgang, welcher, durch den Nekrotisierungsprozess einmal ins Leben gerufen, über das notwendige Ziel der Raumausfüllung hinausschiesst“. In unserer zweiten Gruppe wird das Bindegewebe hyperplastisch, ohne dass vorher durch Untergang von Leberzellen eine Lücke bestanden hätte.

Ziegler und Obolonsky haben sich ebenfalls an Kaninchen mit der Phosphorvergiftung beschäftigt. Die Dauer der Versuche, mit Ausnahme der 4 ersten Tiere, war so lang, dass sie nur mit unserer zweiten Gruppe verglichen werden können; bei den wenigen innerhalb der ersten 9 Tage gestorbenen Tieren sind die erzielten Veränderungen bei weitem geringer gewesen, insbesondere die Quellung und Nekrose. Die Befunde der beiden Autoren sind hydropische, vakuoläre und fettige Degeneration und Untergang vereinzelter Kerne gewesen; offenbar sehen sie in diesen Befunden direkte Phosphorwirkungen auf die Zellen, ohne ausdrückliche Angaben zu machen.

In bezug auf die Tiere mit längerer Vergiftungsdauer, die unserer zweiten Gruppe entsprechen, scheinen sie mehr Fett beobachtet zu haben, als wir, und seltener eine noch dazu geringere Bindegewebsvermehrung. Die

Hyperplasie des Bindegewebes und der Leberzellen führen Ziegler und Obolonsky auf direkte Reizung der Zellen zur Propliferation zurück. Wir verweisen auch hier auf unsere Theorie der Phosphorvergiftung, mit der wir versucht haben, die bei Ziegler und Obolonsky unvermittelt gelassenen Befunde der Degeneration, Nekrose und Hyperplasie unter einem einheitlichen Gesichtspunkt zu betrachten.

Eppinger spricht bei der Phosphorvergiftung mit Ikterus beim Menschen davon, dass winzige Nekrosebezirke auftreten, die er auf das Platzen von Gallenkapillaren bezieht. Verursacht wird dies Platzen durch die von ihm „Gallenthromben" genannten Gebilde, die durch Eindickung der Galle entstehen. Bei unsern Versuchen ist die Leber nie ikterisch gewesen, noch haben wir Gallenkapillarausgüsse gesehen.

Es bleiben nun noch einige Bemerkungen über die beiden anderen Organe übrig, die einzigen, die wir verändert gefunden haben, und zwar in Form des abnormen Fettgehaltes. Sie führen uns wieder zu unserem Ausgangspunkt zurück, zur Beeinflussung des Herznervensystems durch den Phosphor.

Hier ist zunächst zu betonen, dass wir grössere Mengen Fett nur bei gestorbenen Tieren und zwar nur der I. Gruppe gefunden haben, d. h. bei solchen Tieren, bei denen nach Hans Meyers ganz ähnlichen Versuchen das Herznervensystem vom Phosphor so verändert ist, dass die Herzarbeit nachlässt.

Wir gewinnen hieraus ein Verständnis für den Fettgehalt in folgender Weise.

Es ist bekannt, dass die Kontraktion von Muskeln dazu beiträgt, das Venenblut und die Lymphe aus ihnen hinauszubewegen, dass z. B. „jede Kammerkontraktion die Herzwand auspresst wie einen Schwamm". (Langen-

dorff)[1]). Hier kommt für uns die Lymphe in Betracht. Am Skelettmuskel nach Nervendurchschneidung haben Ricker und Ellenbeck[2]) neben venöser Hyperämie ein Ödem nachgewiesen, auf das sie den Fettgehalt der Muskelfasern zurückführen, in denen das Fett durch Synthese aus den Fettkomponenten der sich ansammelnden transsudierten Blutflüssigkeit entsteht.

So erklären wir auch den Fettgehalt der Herzmuskelfasern aus der allmählich abnehmenden Stärke der Herzkontraktionen, mit der eine Ansammlung von Blutflüssigkeit verbunden ist

Aus derselben Überlegung wird der ebenfalls nur in der ersten Gruppe beobachtete Fettgehalt der Nieren verständlich: er tritt da auf, wo mit der sinkenden Herzkraft die venöse Hyperämie und die Ansammlung des Transsudats besonders zur Geltung kommen, d. h. in der Grenzzone des Markes gegen die Rinde und im Bereich der gewundenen Kanälchen mit ihrem Kapillarsystem II. Ordnung.

Die vorstehende Arbeit ist ein Teil einer grösseren Untersuchung zur Leber-Pathologie[3]). Ein die Folgen der Choledochus-Unterbindung behandelnder Abschnitt derselben kann zur Unterstützung unserer Theorie der Phosphorvergiftung insofern dienen, als die anatomischen Veränderungen nach jenem Eingriff von den Autoren auf eine direkte, bald chemisch, bald mechanisch auf-

[1]) vergl. O. Langendorff, Herzmuskel und intrakardiale Innervation, Ergebnisse der Physiologie, 1. Jahrgang, 2. Abteilung, 1902.

[2]) Ricker und Ellenbeck, Beiträge zur Kenntnis der Veränderungen des Muskels nach der Durchschneidung seiner Nerven, Virchows Archiv, 158. Band, 1899.

[3]) R. Tischner, vergleichende Untersuchung zur Pathologie der Leber, Virchows Archiv, 175. Band, 1904.

gefasste Beeinflussung des Lebergewebes durch die gestaute Galle bezogen worden sind, während wir die auch hierbei eintretende Nekrose, den abnormen Fettgehalt und die Hyperplasie ebenfalls auf einen durch die Gallenstauung veränderten Typus der Zirkulation zurückgeführt haben. Ist er im Falle der Gallengangsverlegung mechanisch bedingt, so handelt es sich bei der Phosphorintoxikation unserer oben dargelegten Meinung nach um eine durch Gefässnerven-Beeinflussung entstandene Zirkulationsänderung, die abnorme, teilweise mit Strukturabweichungen verbundene Vorgänge in der Leber bewirkt.

Wir dürfen also sagen, dass der Phosphor im Körper am Nervensystem angreift.

Weitere Untersuchungen haben insbesondere auch die Beziehungen zwischen der Beeinflussung der Nervenzentren des Herzens und der Gefässe festzustellen und die Stoffwechsel-Anomalien unter den angegebenen Gesichtspunkten zu betrachten.

Literatur.

A. Im speziellen Teil der Arbeit sind besprochen:

1) *Wegner,* der Einfluss des Phosphors auf den Organismus. Virchows Archiv, 55. Bd., 1872.

2) *Aufrecht,* die diffuse Leberentzündung nach Phosphor. Archiv für klinische Medizin, 23. Bd., 1879.

3) *Krönig,* die Genese der chronischen interstitiellen Phosphorhepatitis. Virchows Archiv, 110. Bd., 1887.

4) *Ziegler* und *Obolonsky*, experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Arseniks und des Phosphors auf die Leber und die Nieren. Zieglers Beiträge, 2. Bd., 1888.

5) *Eppinger,* weitere Beiträge zur Pathogenese des Ikterus. Zieglers Beiträge, 33. Bd., 1903.

B. Der Beurteilung des Fettgehaltes sind zu Grunde gelegt worden die Angaben über den normalen Fettgehalt der Kaninchenorgane, insbesondere der Leber, bei

R. Elbe, histiologische Untersuchungen über die Veränderungen, besonders den vermehrten Fettgehalt der Organe bei der Jodoform- und Arsenintoxikation des Kaninchens. Dissertation, Rostock 1899.

C. Für den theoretischen Teil sind benutzt:

1) *G. Ricker,* Beiträge zur Lehre von der Atrophie und Hyperplasie. Virchows Archiv, 165. Bd., 1901.

2) *F. Hagemeister,* Beiträge zur Kenntnis des Fettschwundes und der Fettbildung in ihrer Abhängigkeit von Zirkulationsänderungen. Virchows Archiv, 172. Bd., 1903.

Lebenslauf.

Ich, Rudolf Emil Tischner; bin geboren am 3. April 1879 zu Hohenmölsen bei Weissenfels als Sohn des Arztes Dr. Emil Tischner. Ich besuchte von Ostern 1885 an die Vorschule und das Gymnasium zu Elberfeld bis Ostern 1897, von da an das Gymnasium zu Höxter, das ich Ostern 1899 mit dem Reifezeugnis verliess. Ich studierte darauf in Tübingen, Strassburg, München und Rostock Medizin. Im Februar 1901 bestand ich die ärztliche Vorprüfung in Strassburg, die Approbation als Arzt erhielt ich nach der in Rostock abgelegten ärztlichen Prüfung am 16. Dezember 1903. Das Examen rigorosum bestand ich, ebenfalls in Rostock, am 21. Dezember 1903.